

单片复方制剂降压治疗中国专家共识



扫一扫下载指南原文

《单片复方制剂降压治疗中国专家共识》专家组, 中华医学会心血管病学分会高血压学组

摘要: 近十年来, 与单药治疗或传统的阶梯治疗、序贯治疗等相比, 两种或以上降压药物组成的单片复方制剂 (SPC) 可更有效地控制血压, 并获国内外高血压指南的肯定和建议。2012 年中华医学会心血管病学分会曾组织了有关 SPC 降压治疗的学术讨论, 并发表了“单片复方制剂降压治疗中国专家共识”。数年过去, 我国现阶段高血压的控制率仍然较低, SPC 在降压药中的使用比例不高。不少降压达标率显著提升的成功经验显示, 增加 SPC 使用率是提高血压达标率的主要途径之一。根据近年来国内外使用 SPC 的进展, 中华医学会心血管病学分会组织有关专家对本共识文件进行修订, 提出了 SPC 治疗流程建议, 希望通过增加 SPC 的使用率提高我国降压达标率及高血压管理质量。

关键词: 单片复方制剂; 高血压; 降压治疗; 共识

Chinese expert consensus on antihypertensive therapy with single-pill combination

Panel of Chinese Expert Consensus on Antihypertensive Therapy with Single-pill Combination,
Chinese Society of Cardiology of the Chinese Medical Association

Abstract: Single-pill combination therapy, usually consisting of 2 and above different classes of antihypertensive drugs, may exhibit better antihypertensive efficacy compared with monotherapy, traditional step-care, or sequential antihypertensive strategies. And many hypertension guidelines suggest the use of single-pill combination approach in the management of hypertension. However, the rates of application single-pill combinations and hypertension control are still low in China. Chinese Society of Cardiology, therefore, have organized a series of workshops on single-pill combination antihypertensive therapy, and they have developed the present consensus document which discussed systematically the importance and effectiveness of single-pill combination strategy and proposed definite medication suggestions on hypertension.

Keywords: single-pill combination; hypertension; antihypertensive therapy; consensus

DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.04.004

1 中国高血压患者血压控制的现状

中国高血压患病率高, 人群庞大。新近公布的由国家心血管病中心组织的我国“十二五”高血压抽样调查, 共抽取年龄 ≥ 18 岁人群超过 45 万人。这一最新结果发现, 整体上, 我国年龄 ≥ 18 岁成人高血压患病率为 23.2%, 患病人数 2.45 亿。随着国家对以高血压为代表的慢病防治工作的日益重视, 在广大医生的共同努力下, 近 10 年来高血压的知晓率、治疗率和控制率明显升高, 但也仅分别为 46.9%、40.7% 和 15.3%, 现状仍然严峻^[1]。

临床实践中高血压患者的治疗依从性令人堪忧。中国高血压控制现状调查 (China STATUS) 显示, 40.4% 的高血压患者日常生活中漏服降压药物, 其中

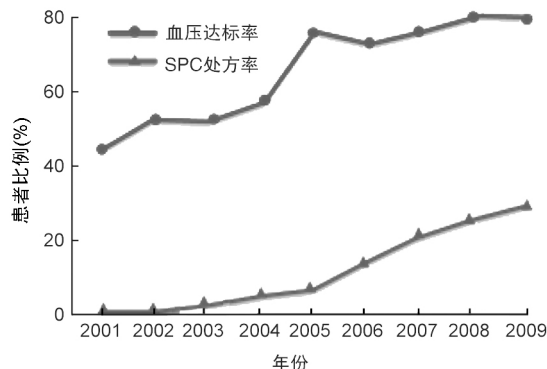
28.1% 的患者每月漏服 ≤ 3 次, 7.4% 的患者每周漏服 1~2 次, 5.0% 的患者每周漏服 ≥ 3 次^[2]。治疗依从性不佳是影响我国高血压患者达标率的重要因素。2017 年 China PEACE 研究显示, 校正年龄和性别后, 高血压的治疗率和控制率分别为 22.9% 和 5.7%; 在联合用药中, 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blocker, ARB) + 钙拮抗剂使用率仅 6.5%, ARB/ACEI + 利尿剂使用率 2.7%^[3]。

真实世界调查显示, 单片复方制剂 (single-pill combination, SPC) 使用率的提升与整体血压达标率提升呈正相关。美国北加州凯撒医疗集团 (Kaiser Permanente Northern California, KPNC) 高血压计划的结果显示, 2001—2009 年近 10 年间, SPC 处方百分比从不到 1% 增加到 27.2%, 血压达标率从 44% 升高到

通信作者: 霍勇, E-mail: huoyong@263.net.cn;

葛均波, E-mail: ge.junbo@zs-hospital.sh.cn

>80% (图 1)^[4]。与此相似,法国近 10 年间的血压达标率由 18% 提高至 50%,而同期 SPC 使用比例从 19% 提高至 32%,增长幅度达到 70%^[5]。然而 China STATUS 调查显示,中国起始使用 SPC 治疗的患者比例仅为 12.7%^[6]。



注:SPC:单片复方制剂。

图 1 美国北加州凯撒医疗集团(KPNC)高血压计划研究显示近 10 年间的血压达标率和 SPC 使用比例趋势

使用 SPC 对提升我国高血压达标率具有重要意义,2012 年中华医学会心血管病学分会制定《单片复方

制剂降压治疗中国专家共识》,阐述和强调使用 SPC 降压治疗的必要性和有效性,并提出明确治疗建议,为临床诊疗工作提供了规范化指导^[7]。为了反映近年来国内外新证据与指南,进一步细化 SPC 在高血压管理中的应用,共识专家组结合我国国情,对 2012 版共识进行更新。

2 近 5 年高血压指南对 SPC 的推荐

近 5 年来,欧洲、美国、中国、日本、加拿大及中国台湾地区等陆续更新了高血压管理指南,其中 SPC 的地位得到提升(表 1)。

3 SPC 降压治疗优势

3.1 降压疗效 降压达标是保证降压获益的根本。目前我国临床应用的各种新型 SPC 是在临床试验基础上所组成的治疗方案,主要集中在氯沙坦/氢氯噻嗪、缬沙坦/氢氯噻嗪、厄贝沙坦/氢氯噻嗪、培哚普利/吲达帕胺、缬沙坦/氨氯地平等。这些 SPC 在控制血压方面的有效性大多已在欧美国家得到普遍验证,并在我国开展了进一步临床观察,其结果表明新型 SPC 能够大幅度地提高降压治疗的达标率。

表 1 近 5 年高血压指南对 SPC 的推荐

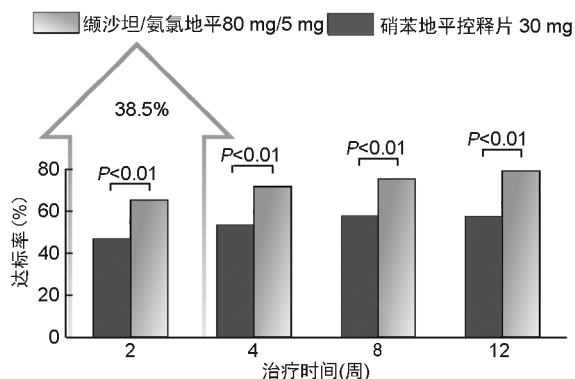
指南名称	指南推荐
2014 JSH 日本高血压管理指南 ^[8]	①大多数高血压患者需要联合治疗以控制血压达标; ②应用 SPC 有助于简化治疗方案,提高患者对治疗的依从性;并改善血压控制情况
2015 中国台湾地区高血压管理指南 ^[9]	推荐早期使用联合治疗,尤其是 SPC
2017 国家基层高血压防治管理指南 ^[10]	近年来,由 5 大类药物组合而成的固定剂量复方制剂,由于服用方便,易于长期坚持,已成为高血压治疗的新模式,推荐使用
2017 ACC/AHA 高血压管理指南 ^[11]	2 级高血压(血压 $\geq 140/90$ mm Hg,1 mm Hg=0.133 kPa)或血压超过目标值 20/10 mm Hg 者,首选 2 种一线药物联合治疗(自由联合或 SPC)
2018 ESH/ESC 高血压指南 ^[12]	①无论有无并发症,推荐大多数患者起始两药联合治疗,优选的联合治疗方案包含血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂和钙拮抗剂或利尿剂; ②建议起始两药联合治疗,优选 SPC。老年患者和 1 级高血压(特别是收缩压 <150 mm Hg 时)低危患者除外; ③如果用两种药物联合不能控制血压,建议将治疗增加到 3 种药物联合,通常是肾素血管紧张素系统阻断剂+钙拮抗剂+噻嗪类利尿剂联合,最好是 SPC
中国高血压防治指南(2018 年修订版) ^[13]	①联合应用降压药已成为降压治疗的基本方法。为了达到目标血压水平,大部分高血压患者需要使用 ≥ 2 种药; ②血压 $\geq 160/100$ mm Hg 或高于目标血压 20/10 mm Hg 的高危人群,往往初始治疗即需要用 2 种降压药。如血压 $>140/90$ mm Hg,也可考虑初始小剂量联合降压药治疗; ③与随机组方的降压联合治疗相比,其(SPC)优点是使用方便,可改善治疗的依从性及疗效,是联合治疗的新趋势

注:SPC:单片复方制剂;ESC:欧洲心脏病学会;ESH:欧洲高血压学会;JSH:日本高血压学会;ACC:美国心脏病学会;AHA:美国心脏协会。

缬沙坦/氨氯地平与硝苯地平控释片在中国单药治疗未达标高血压患者中的疗效和安全性比较(val-sartan/amlodipine compared to nifedipine GITS in

patients with hypertension inadequately controlled by monotherapy, EXAM)是一项多中心、开放标签、随机、活性药物对照、平行分组研究,该研究纳入中国 19

家医院 564 例单药治疗未达标高血压患者, 1:1 随机分配接受缬沙坦/氨氯地平 80/5 mg 或硝苯地平控释片 30 mg 治疗。缬沙坦/氨氯地平治疗 2 周, 达标率高达 65.1%, 显著高于硝苯地平控释片组, 且 12 周内保持显著优势, 达标率高达 79.0% (图 2)^[14]。



注: EXAM: 缬沙坦/氨氯地平与硝苯地平控释片在中国单药治疗未达标高血压患者中的疗效和安全性比较。

图 2 EXAM 研究: 缬沙坦/氨氯地平 80/5 mg 或硝苯地平控释片 30 mg 治疗的达标率

多中心研究纳入 3390 例高血压合并其他心血管病危险因素的患者, 接受坎地沙坦酯/氢氯噻嗪 (32/25 mg) SPC 治疗 24 周。结果显示, 57.4% 的非

糖尿病患者收缩压和舒张压均达标 ($<140/90$ mm Hg, 1 mm Hg = 0.133 kPa), 77.9% 非糖尿病患者收缩压 <140 或收缩压下降 ≥ 20 mm Hg^[15]。

SPC 作为起始降压治疗与自由联合相比达标率更高, 且更早达标。一项为期 9 个月的降压策略的随机双盲研究表明, 起始固定复方制剂培哚普利/呋达帕胺达标率显著优于序贯治疗或 ARB 阶梯治疗 (分别为 62%、49% 和 47%)^[16]。在简化治疗方案控制高血压研究 (simplified treatment intervention to control hypertension, STITCH) 中, 802 例患者接受 ARB 或 ACEI/噻嗪类利尿剂 SPC 起始治疗 6 个月后, 血压下降幅度明显大于 1246 例起始自由联合治疗的患者 ($5.2/2.2$ mm Hg, $P \leq 0.03$), 且提高了降压达标率 (64.7% 比 52.7%, $P = 0.03$)^[17]。一项 812 例成人高血压患者参与的为期 6 个月的对照试验, 比较含有缬沙坦的 SPC 与含有 ARB 的自由联合方案在血压达标方面的差异。平均观察 81 d 的结果表明, SPC 能够显著提高患者血压达标率 (66.0% 比 54.0%)^[18]。一项纳入美国 180 个研究中心 106 621 例高血压患者的电子病历回顾性研究中, 患者按不同起始治疗方案分为 3 组: 单药治疗组、自由联合组、SPC 组, 研究显示, 在 50% 的患者达标时, 起始 SPC 比起始自由联合治疗缩短达标时间 74 d (195 比 269 d, $P < 0.001$)^[19], 见表 2。

表 2 SPC 与自由联合达标率比较的随机对照试验

研究	受试人群	样本量	干预	主要结果
STITCH 研究, 2009 年 ^[17]	高血压患者	2048	ACEI 或 ARB/噻嗪类利尿剂 SPC 比自由联合	SPC 组血压下降幅度明显大于自由联合组 ($5.2/2.2$ mm Hg, $P \leq 0.03$), 降压达标率也明显高于自由联合治疗组 (64.7% 比 52.7%, $P = 0.03$)
随机对照试验, 2010 年 ^[18]	成人高血压患者	812	含缬沙坦的 SPC 比 ARB 的自由联合	SPC 组达标率为 66.0%, 自由联合组达标率为 54.0%, SPC 显著提高患者血压达标率
回顾性研究, 2012 年 ^[19]	高血压患者	106 621	单药治疗组比自由联合组比 SPC	使 50% 患者达标, 起始 SPC 比起始自由联合治疗缩短达标时间 74 d (195 比 269 d, $P < 0.001$)

注: SPC: 单片复方制剂; STITCH: 简化治疗方案控制高血压研究; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂。

SPC 的真实世界研究证据十分丰富, 其降压疗效得到广泛验证。在中国开展的 CHINA STATUS II 是一项为期 8 周的多中心、前瞻性、上市后观察性研究, 共纳入 29 省 238 家中心 11 422 例单药治疗未达标高血压患者, 换用缬沙坦/氨氯地平 (80/5 mg) SPC 治疗 8 周。结果显示可使 76.8% 单药治疗不达标患者血压降至 $<140/90$ mm Hg^[20]。在 CHINA STATUS II 基础上进行的 CHINA STATUS III 登记研究显示, 以缬沙坦/氨氯地平 (80/5 mg) SPC 为基础坚持治疗 1 年, 患者平均服药天数达 311.5 d^[21]。

3.2 保护靶器官, 预防心脑血管并发症 与自由联合相比, SPC 治疗带来更多心血管获益, 能够更好地保

护靶器官, 预防心脑血管并发症。氨氯地平-缬沙坦单片复方制剂降压疗效 (effectiveness of amlodipine-val-sartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes, EXCELLENT) 研究共纳入 3546 例既往治疗未达标的高血压患者, 入组后接受缬沙坦/氨氯地平 80/5、160/5 或 160/10 mg 治疗, 评估该 SPC 对高血压患者总体心血管病风险的影响, 结果显示缬沙坦/氨氯地平 SPC 治疗 3 个月显著降低高危/极高危高血压患者的心血管病风险 43.3%^[22]。另有研究显示, SPC 在降低高血压合并早期糖尿病肾病患者的微量白蛋白尿方面, 优于自由联合组^[23]。氨氯地平与贝那普利

SPC 在预防左心室肥厚方面较氢氯噻嗪与贝那普利复方制剂有明显优势^[24]。

糖尿病治疗和血管保护行动:百普乐与达美康缓释片对照评估研究(action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicron MR controlled evaluation, ADVANCE) 试验结果显示, SPC 治疗组(培哚普利+吲达帕胺)与其他种类降压药物联合治疗组相比,进一步降低了血压(5.6/2.2 mm Hg),同时严重心血管或微血管事件的危险降低 9%、心血管病死亡减少 18%、各种原因导致的死亡降低 14%^[25]。对收缩期高血压患者应用联合治疗以预防心血管事件(combination therapy in patients living with systolic hypertension, ACCOMPLISH) 研究^[26] 主要比较贝那普利/氢氯地平与贝那普利/氢氯噻嗪两种 SPC 对高危高血压患者心血管事件和病死率影响的差异,该研究共入选 11 506 例患者,在平均随访 36 个月期间,两组的降压水平相似,但贝那普利/氢氯地平组发生心血管事件的风险较贝那普利/氢氯噻嗪组低 19.6%。ACCOMPLISH 研究的结果值得进行重复确认,因为目前在以钙拮抗剂为基础和以利尿剂为基础的自由联合的对比研究中,并没有发现钙拮抗剂有优势。

一项中国台湾地区健康保险数据库回顾性分析^[27] 纳入 3301 例接受缬沙坦/氢氯地平 SPC 的患者和 13 204 例 ARB+钙拮抗剂自由联合的患者,平均随访 15.2 个月,结果显示,接受缬沙坦/氢氯地平 SPC 的患者无不良心血管事件生存率显著提高 17%,心力衰竭(2.12%比 3.26%)和经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)(0.76%比 1.26%)风险更低;降低住院率(14.57%比 18.43%)。澳大利亚 2010—2014 年药品福利计划记录(pharmaceutical benefit scheme records)的分析显示,氢氯地平/培哚普利 SPC 治疗 48 个月的人群($n=9340$),与两药自由联合的人群($n=3093$)比较,显著降低死亡率(8%比 18%)^[28]。

3.3 SPC 降压治疗的其他优势 SPC 作为联合降压治疗更方便、可靠、依从性更高,较自由联合更有效地控制血压。

使用 SPC 与组分药物自由联合相比,可能对高血压患者有一定心理减负作用。许多高血压患者存在精神心理方面问题。使用 SPC 降压治疗有助于缓解这些患者精神心理压力,有利于高血压控制。

如果方案设计得当,SPC 比自由联合治疗有更好的价值-效应关系,减少医疗费用。其直接获益主要来自单片药物比使用两组分药物的价格更低;另外,也可缩短降压达标时间,减少门诊随访观察次数,有效保护靶器官、减少心脑血管并发症,从而节省医疗开支。上

述中国台湾地区健康保险数据库回顾性分析显示,平均随访 15.2 个月,缬沙坦/氢氯地平 SPC 较 ARB+钙拮抗剂自由联合显著降低治疗费用(1844 比 2158 美元; $P<0.01$)^[27]。

综上所述,与单药加剂量,单药序贯、先单药后联合和起始自由联合等治疗方案比较,SPC 治疗血压达标率更高,更早达标。在靶器官保护方面,SPC 因其更有效控制血压,故可带来靶器官更早更多获益,预防心脑血管并发症。此外,在提高治疗依从性、减少药物的不良反应,以及节省医疗费用方面,SPC 较其他 3 种治疗策略均表现出明显的优势。

3.4 不良反应与副作用 理想的降压药物联合,应该降压疗效相加,不良反应相减。比如,肾素血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS) 阻断剂与钙拮抗剂的联合可减少使用钙拮抗剂引起的最常见的踝部水肿^[29]; 上述的 CHINA STATUS II 也证实,缬沙坦/氢氯地平 SPC 治疗 8 周,水肿发生率仅为 0.2%^[20]。即使在年龄 ≥ 65 岁的老年患者中,报道症状性低血压的患者不足 0.003%^[30]。相似的是,当把 RAS 阻断剂与噻嗪类利尿剂联合使用时,更有利于维持血钾水平,不出现低血钾症。例如国内一项多中心开放研究中,968 例高血压患者接受厄贝沙坦/氢氯噻嗪治疗 8 周的低血钾发生率 $<0.4\%$ ^[31]。与氢氯噻嗪联合使用时,氯沙坦还可有效缓解后者所带来的血尿酸升高^[32]。在联合使用情况下,增加其中一种药物的剂量,并不会出现严重的不良反应。这方面已经有较多的临床试验证据。

4 SPC 的治疗建议

多数高血压诊治指南以及相关专家共识中有关 SPC 降压治疗的建议相对简单。为此,需要进一步细化 SPC 在高血压管理中的应用,以满足临床降压治疗需要。

降压达标是高血压管理永恒的主题。降压药物通常在治疗第 1 周和第 2 周分别达到最大降压疗效的 50% 和 80%^[33],近年来的一些国家或地区的高血压指南推荐高血压患者应在 2~4 周内达标;如果 2~4 周未达标,应及时调整用药方案。为了帮助高血压患者实现血压及早达标,需要优化起始治疗策略,其中就包括起始使用 SPC;而对于已接受降压治疗的患者,如何合理使用 SPC 也很重要。

4.1 SPC 的治疗流程 多数高血压诊治指南中,有关 SPC 降压治疗的建议大致是合适的,但临床上接受 SPC 降压治疗的大多数患者,其血压控制以及用药情况相对复杂^[34]。简化的降压治疗流程及实施,可视为有效控制血压的一项非常重要的措施^[35]。无论初始

治疗还是需要调整治疗方案,SPC可作为降压治疗的选择之一。具体推荐如下:

4.1.1 初始治疗时直接使用SPC的推荐 ①新诊断的2级以上高血压患者,启动药物降压治疗可使用SPC;②3级高血压患者,可直接使用SPC治疗;也可选择SPC与其他一种降压药物联合的方案;③血压高于靶目标值20/10 mm Hg伴靶器官损害或临床疾病的很高危患者^[34];④1级高血压患者也可考虑初始小剂量联合降压药物治疗^[13]。

4.1.2 降压治疗血压未达标使用SPC的推荐 ①已接受单药治疗2~4周,血压仍未达标的患者,可直接换用SPC;②已接受两药自由联合治疗2~4周,血压水平仍未达标的患者,可换用SPC。例如,已经选择RAS阻断剂(A)和噻嗪类利尿剂(D)的自由联合(A+D)未能控制血压者,可选择A+钙拮抗剂(C)的SPC;反之,A+C的自由联合未能控制血压者,可选择A+D组成的SPC;③已接受自由联合治疗患者,虽然血压已经达标,从简化治疗方案、提高治疗依从性角度考虑,可以换用SPC。

已使用SPC治疗,且2~4周后血压仍未达标者,可有3种选择^[34]:①增加其中1种成分的使用剂量,即ARB/ACEI+钙拮抗剂的联合中增加同种ARB/ACEI或同种钙拮抗剂的剂量,使之成为2A+C或A+2C;ARB/ACEI+利尿剂的联合中增加同种ARB/ACEI的剂量,使之成为2A+1/2D;②换用另一种SPC;③将已用SPC增加至2片,使之成为2A+D或2A+2C。

SPC若经上述调整,血压仍未达标时可加用第3种降压药物,例如A+C SPC增至2片后可加D,A+D SPC调整为2A+1/2D之后可加C。也可以两种SPC联合,但其中一种组分的药物要相同,例如已用缬沙坦/氢氯地平SPC,可联合缬沙坦/氢氯噻嗪SPC,使之成为2A+C+1/2D;已用培哚普利/氢氯地平SPC,可联合培哚普利/呋塞米SPC。

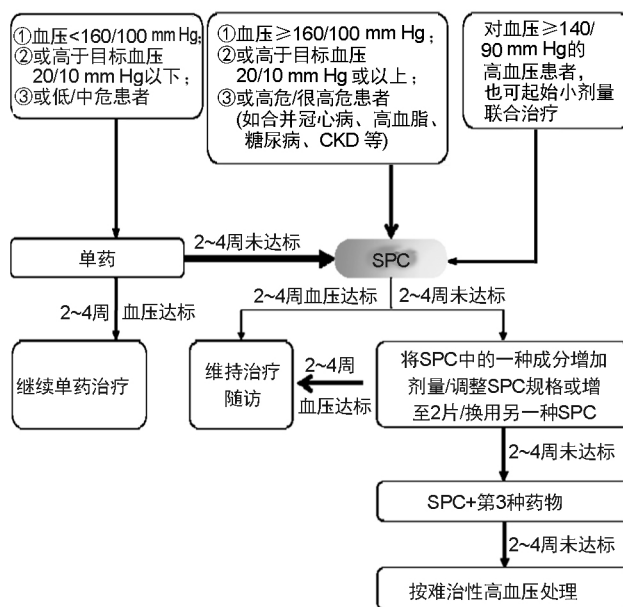
SPC的治疗路径见图3。

4.2 SPC的选择 应根据患者病情选择SPC种类,考虑到患者血压升高类型,也要充分考虑患者合并症等情况。目前,大多数高血压防治指南推荐ARB或ACEI与钙拮抗剂或利尿剂联合,属优先推荐联合治疗方案。临床上正在应用的大部分复方制剂也都属于这两种情况。

ARB/ACEI+钙拮抗剂SPC适用于绝大多数合并动脉粥样硬化疾病的高血压患者,如合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、颈动脉粥样硬化及外周动脉血管疾病等,二氢吡啶类钙拮抗剂无绝对禁忌证,适用人群更广泛^[36-37]。ARB+钙拮抗剂是中国慢性

肾脏病人群最常使用的联合方案,更有效降压,同时具有良好肾保护作用。使用ARB+钙拮抗剂SPC仍未达标,建议在此基础上添加ACEI/ARB治疗。

ARB/ACEI+利尿剂SPC适用于盐敏感性高血压、老年和高龄老年高血压、高血压合并糖尿病、肥胖或代谢综合征、慢性心力衰竭等患者^[37],但不适合肾功能中度以上损害的患者。



注:SPC:单片复方制剂;CKD:慢性肾脏病。

图3 SPC的降压治疗路径

5 SPC的发展与应用前景

近年,国内外在研发复方降压制剂方面取得了重大进展。目前市场上现有的两药SPC见表3。

由于部分3级和难治性高血压患者需3种或更多的药物来严格控制血压,美国FDA已批准3种药物组分的SPC,例如氢氯地平/缬沙坦/氢氯噻嗪SPC、氢氯地平/雷米普利/氢氯噻嗪SPC已经上市。已有研究证明,三药SPC,其降压疗效及心脑血管保护作用强于两药两药联合。虽然目前国内尚未批准三药SPC上市,但基于国外可靠的临床研究及三药SPC自身的优势,未来三药SPC在中国的发展值得期待!

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序)

陈鲁原,党爱民,高平进,葛均波,霍勇,李悦,李勇,李南方,林金秀,卢新政,孙宁玲,王继光,谢良地,严晓伟,冯颖青,蔡军,华琦,陈晓平,刘靖,黄晶,牟建军,周亚峰

执笔作者

陈鲁原,卢新政

表 3 当前 SPC 种类、常用剂量和治疗推荐^[38]

SPC 的组成	推荐治疗剂量 (mg)	治疗推荐
缬沙坦/氢氯噻嗪	80/12.5, 160/12.5	<ul style="list-style-type: none"> • 推荐用于新诊断的 2 级以上高血压患者[收缩压≥ 160 和(或)舒张压≥ 100 mm Hg]或超过目标血压 20/10 mm Hg (I B); • 目前正在接受降压药物治疗但尚未使用 SPC 者,可考虑根据患者血压水平换用或加用复方降压药物(I C); • 血压为 140~159/90~99 mm Hg 的 1 级高血压患者可直接换用 SPC(I C); • 血压$>160/100$ mm Hg 的 2 级或 2 级以上高血压患者也可选择在单药治疗的基础上加用合适的复方降压药物(I C); • 用于高血压患者并作为心脑血管病的一级预防可使用降压药物+他汀类与降压物+叶酸的固定复方制剂(I B)
厄贝沙坦/氢氯噻嗪	150/12.5, 300/12.5	
奥美沙坦/氢氯噻嗪	20/12.5	
替米沙坦/氢氯噻嗪	40/12.5, 80/12.5	
氯沙坦钾/氢氯噻嗪	50/12.5, 100/12.5, 100/25	
贝那普利/氢氯噻嗪	10/12.5	
培哚普利/吲达帕胺	4/1.25	
缬沙坦/氨氯地平	80/5, 160/5	
氨氯地平/贝那普利	5/10	
赖诺普利/氢氯噻嗪	10/12.5	
依那普利/氢氯噻嗪	5/12.5	
尼群地平/阿替洛尔	5/10, 10/20	
氨氯地平/阿托伐他汀	5/10	
依那普利/叶酸	10/0.8, 10/0.4	

注:SPC:单片复方制剂。

附录 1 “AT GOALS”降压达标方案

降压达标是高血压管理永恒的主题。降压药物通常在治疗第 1 周和第 2 周达到最大降压疗效的 50% 和 80%^[33],近年的国内外高血压指南推荐高血压患者应在 2~4 周内及早达标;如果 2~4 周末达标,应及时

调整用药方案^[8-13]。为了帮助高血压患者实现血压及早达标,本共识在高血压防治指南及相关专家共识基础上,制定“AT GOALS”降压达标方案(附录 1),以供临床参考。

附录 1 “AT GOALS”降压达标方案

策略	措施
A Adherence	• 对医生处方药物的依从性,遵医嘱定期随访
T Timing of switching protocol	• 及时调整治疗方案
G Guidenlines-based comprehensive intervention	• 指南推荐优选的联合治疗方案
O Optimizing the initiation of treatment strategy	• 优化起始治疗策略,包括起始联合/SPC
A Alternative combinations or single-pill combination	• 单药不达标转为联合治疗或 SPC
L Life style modification+Laboratory tests	<ul style="list-style-type: none"> • 合理膳食、戒烟限酒、适量运动 • 实验室检查:筛查靶器官损害及相关临床情况
S Self-monitoring of blood pressure	• 长期坚持家庭血压监测

注:SPC:单片复方制剂。

附录 2 所引用的循证证据

研究	纳入人群	患者例数	药物	主要结果
EXAM ^[14]	单药治疗未达标患者	564	缬沙坦/氨氯地平 80/5 mg 比硝苯地平控释片 30 mg	缬沙坦/氨氯地平治疗 2 周,达标率高达 65.1%,显著高于硝苯地平控释片
多中心、非介入性研究 ^[15]	高血压合并其他心血管病危险因素的患者	3390	坎地沙坦酯/氢氯噻嗪 (32/25 mg) SPC	57.4% 的非糖尿病患者收缩压和舒张压均达标($<140/90$ mm Hg), 77.9% 非糖尿病患者收缩压 <140 mm Hg 或收缩压下降 ≥ 20 mm Hg
随机双盲研究 ^[16]	高血压患者	533	哌唑嗪/吲达帕胺 SPC 比序贯治疗或 ARB 阶梯治疗	起始哌唑嗪/吲达帕胺 SPC 达标率显著优于序贯治疗或 ARB 阶梯治疗(分别为 62%、49%和 47%)
STITCH ^[17]	高血压患者	2048	ACEI 或 ARB/噻嗪类利尿剂 SPC 比自由联合	SPC 组血压下降幅度明显大于自由联合组(5.2/2.2 mm Hg; $P \leq 0.03$), 降压达标率也明显高于自由联合治疗组(64.7%比 52.7%; $P=0.03$)

续附录 2

研究	纳入人群	患者例数	药物	主要结果
随机对照试验 ^[18]	成人高血压患者	812	含缬沙坦的 SPC 比 ARB 的自由联合	SPC 组达标率为 66.0%, 自由联合组达标率为 54.0%, SPC 显著提高患者血压达标率
回顾性研究 ^[19]	高血压患者	106 621	单药治疗组比自由联合组比 SPC 组	使 50% 患者达标, 起始 SPC 比起始自由联合治疗缩短达标时间 74 d (195 比 269 d, $P < 0.001$)
CHINA STATUS II ^[20]	单药不达标患者	11 422	缬沙坦/氨氯地平 SPC 比自由联合	SPC 治疗 8 周可使 76.8% 单药不达标患者血压达标; 低血压的发生率 $< 0.03\%$, 水肿发生率仅为 0.2%
CHINA STATUS III ^[21]	高血压患者	984	缬沙坦/氨氯地平 SPC 比自由联合	SPC 基础坚持治疗 1 年, 且患者平均服药天数达 311.5 d
EXCELLENT ^[22]	既往治疗未达标的高血压患者	3546	缬沙坦/氨氯地平 SPC	SPC 治疗 3 个月, 显著降低高血压患者总体心血管病风险
随机对照试验 ^[23]	高血压合并早期糖尿病肾病患者	80	缬沙坦/氨氯地平 SPC 比自由联合	SPC 显著降低微量白蛋白尿优于自由联合组; 有 71 例 (7.2%) 出现不良事件, 其中 21 例 (2.1%) 严重不良反应
随机对照试验 ^[24]	高危高血压伴左心室肥厚患者	125	氨氯地平/贝那普利 SPC 比氢氯噻嗪/贝那普利 SPC	52 周治疗后, 氨氯地平组左心室质量指数多下降 3.4 g/m^2
ADVANCE ^[25]	2 型糖尿病患者	11 140	培哚普利/吲达帕胺 SPC 比安慰剂	与安慰剂相比, SPC 进一步降低血压 $5.6/2.2 \text{ mm Hg}$, 降低严重大血管或微血管事件风险 9%、降低心血管病死亡风险 18%、降低全因死亡风险 14%
ACCOMPLISH ^[26]	心血管事件高危的高血压患者	11 506	贝那普利/氨氯地平 SPC 比贝那普利/氢氯噻嗪 SPC	贝那普利/氨氯地平组发生心血管事件的风险较贝那普利/氢氯噻嗪组低 19.6%
回顾性分析 ^[27]	高血压患者	16 505	缬沙坦/氨氯地平 SPC 比自由联合	缬沙坦/氨氯地平 SPC 显著提高生存率 17%, 降低心力衰竭 (2.12% 比 3.26%) 和 PCI (0.76% 比 1.26%) 风险; 降低住院率 (14.57% 比 18.43%); 降低治疗费用 (1844 美元比 2158 美元; $P < 0.001$)
回顾性分析 ^[28]	高血压患者	12 433	氨氯地平/培哚普利 SPC 比自由联合	与自由联合相比, 氨氯地平/培哚普利 SPC 显著降低死亡率 (8% 比 18%)
荟萃分析 ^[30]	轻中度高血压	3161	氨氯地平比缬沙坦比氨氯地平/缬沙坦 SPC	65 岁的老年患者中, 症状性低血压比例 $< 0.3\%$
多中心、开放、单一治疗组研究 ^[31]	轻、中度高血压患者	968	厄贝沙坦/氢氯噻嗪 SPC	厄贝沙坦/氢氯噻嗪治疗 8 周的低血钾发生率 $< 0.4\%$
开放、单一治疗组研究 ^[32]	高血压患者	57	氯沙坦/氢氯噻嗪 SPC	氯沙坦联合氢氯噻嗪, 可有效缓解血尿酸升高

注: SPC: 单片复方制剂; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; EXAM: 缬沙坦/氨氯地平与硝苯地平控释片在中国单药治疗未达标高血压患者中的疗效和安全性比较; STITCH: 简化治疗方案控制高血压研究; China STATUS: 中国高血压控制现状调查; EXCELLENT: 氨氯地平-缬沙坦单片复方制剂降压疗效; ADVANCE: 糖尿病治疗和血管保护行动; 百普乐与达美康缓释片对照评估研究; ACCOMPLISH: 收缩期高血压患者应用联合治疗以预防心血管事件。

参考文献

- [1] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China hypertension survey, 2012 – 2015 [J]. Circulation, 2018, 137(22): 2344-2356.
- [2] 胡大一, 刘力生, 余金明, 等. 中国门诊高血压患者治疗现状登记研究[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 230-238.
- [3] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE million persons project) [J]. Lancet, 2017, 390(10112): 2549-2558.
- [4] Gradman AH, Parise H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study [J]. Hypertension, 2013, 61(2): 309-318.
- [5] Jaffe MG, Lee GA, Young JD, et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program [J]. JAMA, 2013, 310(7): 699-705.
- [6] Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data [J]. Heart, 2011, 97(21): 1771-1775.
- [7] 单片复方制剂降压治疗中国专家共识专家组, 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 单片复方制剂降压治疗中国专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(7): 624-628.
- [8] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2014) [J]. Hypertens Res, 2014, 37(4): 253-390.
- [9] Chiang CE, Wang TD, Ueng KC, et al. 2015 guidelines of the

- Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the management of hypertension[J]. J Chin Med Assoc, 2015,78(1):1-47.
- [10] Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 guidelines for diagnosis, risk assessment, prevention, and treatment of hypertension in adults[J]. Can J Cardiol, 2017,33(5):557-576.
- [11] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. Hypertension, 2018,71(6):e13-115.
- [12] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2018,39(33):3021-3104.
- [13] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019,19(1):1-44.
- [14] Wang JG, Zeng WF, He YS, et al. Valsartan/amlodipine compared to nifedipine GITS in patients with hypertension inadequately controlled by monotherapy[J]. Adv Ther, 2013,30(8):771-778.
- [15] Bramlage P, Buhck H, Zemmrich C, et al. Candesartan cilexetil 32 mg/hydrochlorothiazide 25 mg in unselected patients with high or very high cardiovascular risk: efficacy, safety, and metabolic impact[J]. Clin Drug Investig, 2014,34(4):241-249.
- [16] Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, et al. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach[J]. J Hypertens, 2004,22(12):2379-2386.
- [17] Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized controlled trial[J]. Hypertension, 2009,53(4):646-653.
- [18] Chang J, Yang W, Fellers T, et al. Chart review of patients on valsartan-based single-pill combinations vs ARB-based free combinations for BP goal achievement[J]. Curr Med Res Opin, 2010,26(9):2203-2212.
- [19] Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year[J]. Hypertension, 2012,59(6):1124-1131.
- [20] Hu D, Liu L, Li W. Efficacy and safety of valsartan/amlodipine single-pill combination in 11 422 Chinese patients with hypertension: an observational study[J]. Adv Ther, 2014,31(7):762-775.
- [21] Huo Y, Zhang B, Shi D, et al. CHINA STATUS III: a one-year registry study performed in China using a valsartan/amlodipine single-pill combination-based long-term blood pressure management in hypertension patients: results of the interim analysis at 6 months[J]. J Am Soc Hypertens, 2016,10(4):e26.
- [22] Lins R, Aerts A, Coen N, et al. Effectiveness of amlodipine-valsartan single-pill combinations: hierarchical modeling of blood pressure and total cardiovascular disease risk outcomes (the EXCELLENT study) [J]. Ann Pharmacother, 2011,45(6):727-739.
- [23] Mallat SG. What is a preferred angiotensin II receptor blocker-based combination therapy for blood pressure control in hypertensive patients with diabetic and non-diabetic renal impairment? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012,11:32.
- [24] Reichek N, Devereux RB, Rocha RA, et al. Magnetic resonance imaging left ventricular mass reduction with fixed-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor-based regimens in patients with high-risk hypertension[J]. Hypertension, 2009,54(4):731-737.
- [25] Patel A, Group AC. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007,370(9590):829-840.
- [26] Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients[J]. New Engl J Med, 2008,359(23):2417-2428.
- [27] Tung YC, Lin YS, Wu LS, et al. Clinical outcomes and health-care costs in hypertensive patients treated with a fixed-dose combination of amlodipine/valsartan[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015,17(1):51-58.
- [28] Simons LA, Chung E, Ortiz M. Long-term persistence with single-pill, fixed-dose combination therapy versus two pills of amlodipine and perindopril for hypertension: Australian experience [J]. Curr Med Res Opin, 2017,33(10):1783-1787.
- [29] Düsing R. Valsartan/amlodipine single pill combination for the treatment of hypertension[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2010,3(6):739-746.
- [30] Smith TR, Philipp T, Vaisse B, et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2007,9(5):355-364.
- [31] 孙宁玲, 荆珊, 陈捷. 厄贝沙坦/氢氯噻嗪复方片剂治疗中国高血压患者的达标率分析[J]. 中华心血管病杂志, 2005,33(7):618-621.
- [32] Ohshiro K, Sakima A, Nakada S, et al. Beneficial effect of switching from a combination of angiotensin II receptor blockers other than losartan and thiazides to a fixed dose of losartan/hydrochlorothiazide on uric acid metabolism in hypertensive patients[J]. Clin Exp Hypertens, 2011,33(8):565-570.
- [33] Lasserson DS, Buclin T, Glasziou P. How quickly should we titrate antihypertensive medication? Systematic review modelling blood pressure response from trial data[J]. Heart, 2011,97(21):1771-1775.
- [34] 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 单片复方制剂降压治疗的简流程图[J]. 中华高血压杂志, 2014,22(11):1021-1023.
- [35] Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention[J]. J Am Coll Cardiol, 2014,63(12):1230-1238.
- [36] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-743.
- [37] 《新型单片联合制剂治疗老年高血压中国专家共识》写作组. 新型单片联合制剂治疗老年高血压中国专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2012,20(4):325-330.
- [38] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017,9(7):28-127.